

再審査報告書

平成 27 年 4 月 13 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	ビジクリア配合錠
有 効 成 分 名	リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム
申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には大腸内視鏡検査開始の 4～6 時間前から本剤を 1 回あたり 5 錠ずつ、約 200mL の水とともに 15 分毎に計 10 回（計 50 錠）経口投与する。
承 認 年 月 日	①平成 19 年 4 月 18 日 ②平成 21 年 3 月 2 日*
再 審 査 期 間	① 6 年間（平成 19 年 4 月 18 日から平成 25 年 4 月 17 日まで） ② ①の残余期間
備 考	* 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「ビジクリア錠」から「ビジクリア配合錠」に変更された（平成 21 年 3 月 2 日）。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ビジクリア配合錠（以下「本剤」という。）について、日常診療下における副作用による疾病等の種類別発現状況並びに安全性、有効性及び品質に関する情報の検出等を行うことを目的に、目標症例数を 10,000 例とし、平成 19 年 6 月から平成 24 年 3 月までの約 5 年間に連続調査方式にて実施され、国内 800 施設から 10,858 例の症例が収集された。

なお、本剤の承認に係る審査において、本剤は、臨床試験において高頻度で電解質異常が認められたことから、まずは緊急時に対応可能な循環器科を併設した総合病院等において 3,000 例程度の使用経験を蓄積し、その結果を踏まえて必要な注意事項等の再検討を行った上で、広く本剤の使用を進めることが適当とされた。このことを受け、本使用成績調査においては、平成 20 年 4 月までに当該条件下において 3,227 例を収集して中間解析を実施している。

特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験については、実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 10,858 例から、計 16 例（重複症例 12 例、本剤未使用症例 2 例及び契約違反症例 2 例）を除外した 10,842 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 6.6%（713/10,842 例）であった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 49.2%（268/545 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用の器官別大分

類別及び副作用発現率は、胃腸障害 4.2 % (459 例)、臨床検査値異常 1.8 % (193 例) であり、このうち発現した主な副作用は、嘔吐 244 件、悪心 225 件、腹部膨満 50 件、血中カリウム減少 124 件、血中リン増加 41 件、血中クロール増加 25 件、血中ナトリウム増加 20 件であり、承認時までの試験と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな変化は認められなかった。本剤との関連性が否定されていない重篤な副作用発現率は 0.2% (26/10,842 例) であった。

なお、安全性解析対象除外 16 例から本剤未使用症例 2 例を除いた 14 例のうち、重複症例を除く 2 例に副作用は認められなかった。重複のため除外した症例 12 例のうち 1 例では、本剤と因果関係のある副作用が発現していたが、当該副作用（腹部膨満 1 件）は、当該除外症例に係る解析対象症例に記録されており、特段の問題はないと考えられた。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、性別、妊娠の有無、受診区分（入院・外来）、体重、既往歴の有無、併存疾患（全体、肝疾患、腎疾患、心疾患及びその他）の有無、アレルギー歴の有無、便秘状態（本剤投与前 1 週間以内の平均的な便秘状態をいう。以下同じ。）（性状及び頻度）、前処置薬剤（本剤投与開始前 7 日から大腸内視鏡検査の終了時まで、大腸内視鏡検査のために投与された薬剤をいう。以下同じ。）・併存疾患治療薬剤（本剤投与開始前 7 日から本剤投与終了後 7 日まで、併存疾患治療の理由で投与された薬剤をいう。以下同じ。）の有無、併用薬剤（投与理由にかかわらず、本剤投与開始後に投与された薬剤をいう。以下同じ。）の有無、副作用発現時までの総投与錠数、副作用発現時までの総飲水量及び排便の開始時期について検討された。その結果、年齢（15 歳未満、15～64 歳又は 65 歳以上（以下「高齢者」という。）、年齢（高齢者又は非高齢者）、年齢（10 歳毎）、性別、受診区分、体重、既往歴の有無、併存疾患（全体）の有無、併存疾患（その他）の有無、アレルギー歴の有無、便秘状態（性状）、便秘状態（頻度）、前処置薬剤・併存疾患治療薬剤の有無及び併用薬剤の有無における解析において、副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

体重については、体重が軽いほど、副作用発現率が高い傾向が認められた。年齢については、年齢のより高い患者において副作用発現率が高く、年齢のより高い患者では、年齢の低い患者に比べて平均体重が低い傾向が認められた。性別については、男性よりも女性において副作用発現率が高い傾向があり、女性は男性に比べて平均体重が低い傾向にあった。本剤は、患者背景にかかわらず、2 時間半をもって 50 錠を 2L の水により服用することから、体重の軽い患者ほど、短時間に大量の水分を摂取することによる物理的な要因に基づく胃腸障害への影響、並びに本剤及び多量の水分摂取に伴う一過性の電解質の変動の影響を受けやすいことが推察された。年齢、性別又は体重における解析において、いずれかの患者層で副作用発現率が 1%以上であった副作用はいずれも既知の副作用であり、特に問題となる傾向は認められなかった。なお、副作用発現率は高くないものの、承認時より注意喚起を行っていた急性腎不全等の重篤な腎障害に係る副作用について、発現した 8 例のうち 7 例が高齢者であり、高齢者における重篤な腎障害に係る副作用発現率は 0.2% (7/4,286 例) であった (2-3 特別な背景を有する患者の項及び 3.副作用及び感染症の項参照)。

受診区分別の副作用発現率については、「外来」の患者 6.2% (518/8,306 例) に対して「入院」の患者 7.7% (195/2,533 例) と、「入院」の患者における副作用発現率が有意に高い傾向が認めら

れた。「入院」の患者において、副作用発現率 1%以上の副作用は既知であったが、このうち血中カリウム減少については、「外来」の患者 1.0%に対して「入院」の患者 1.7%と高い傾向にあった。血中カリウム減少について、「入院」の患者は、「外来」の患者に比べて臨床検査の測定率が高いことが発現頻度に影響した可能性が考えられたが、特に問題となる傾向は認められなかった。

既往歴の有無（「あり」の患者 8.3% (303/3,672 例) に対して「なし」の患者 5.6% (380/6,732 例)）、併存疾患（全体）の有無（「あり」の患者 8.1% (404/4,995 例) に対して「なし」の患者 5.2% (293/5,625 例)）、併存疾患（その他）の有無（「あり」の患者 8.3% (363/4,392 例) に対して「なし」の患者 5.4% (334/6,228 例)）、前処置薬剤・併存疾患治療薬剤の有無（「あり」の患者 7.5% (590/7,900 例) に対して「なし」の患者 4.2% (123/2,942 例)）及び併用薬剤の有無（「あり」の患者 7.5% (378/5,054 例) に対して「なし」の患者 5.8% (335/5,788 例)）については、いずれも「あり」の患者の副作用発現率が有意に高い傾向が認められたが、それぞれの「あり」の患者において副作用発現率が 1%以上であった副作用はいずれも既知であり、特に問題となる傾向は認められなかった。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率については、「あり」の患者 12.7% (73/575 例) に対して「なし」の患者 6.2% (607/9,767 例) と、「あり」の患者における副作用発現率に有意に高い傾向が認められたが、「あり」の患者において副作用発現率が 1%以上であった副作用は、いずれも既知であった。「あり」の患者において認められた重篤な副作用は 3 例 3 件（脱水、四肢のしびれ感及び低ナトリウム血症）であり、アナフィラキシーのような重篤なアレルギーに関係した副作用ではなかった。アレルギー歴に関しては、本剤の「使用上の注意」の「慎重投与」欄に「薬剤過敏症の既往歴のある患者」を承認時より記載して注意喚起を行っており、今回の結果は特に問題となる傾向は認められなかった。

便通状態については、便通状態（性状）別の副作用発現率は、「下痢便」の患者 8.9% (35/392 例)、「軟便」の患者 7.1% (84/1,183 例)、「普通便」の患者 6.3% (453/7,220 例)、「硬便」の患者 9.4% (90/963 例) と「普通便」の患者に比べて「硬便」「下痢便」又は「軟便」の患者における副作用発現率が高い傾向にあり、便通状態（頻度）別では、「4 回以上/日」の患者 14.7% (37/252 例)、「2～3 回/日」の患者 8.3% (130/1,561 例)、「1 回/日」の患者 5.8% (359/6,197 例)、「1 回/2～3 日」の患者 8.1% (111/1,376 例)、「1 回/4 日以上」の患者 6.9% (12/175 例) と、「1 回/日」の患者に比べてそれ以外の患者層における副作用発現率が高い傾向にあったが、特に問題となる傾向は認められなかった。

2-1-3 重点調査項目

使用成績調査の重点調査項目として、電解質異常の前兆と考えられる症状の把握を目的に「電解質異常に関連する自他覚症状の発現状況」の項目を設定し、特に心臓障害に係る有害事象の発現状況について確認を行った。その結果、「電解質異常に伴う自他覚症状」の項目に記載のあった副作用症例は 43 例（副作用発現率 0.4%）の主な自他覚症状名は嘔吐、嘔気、全身倦怠感であり、重篤な心臓系への副作用の発現につながる電解質異常に関連する自他覚症状は確認されず、特に問題となる傾向は認められなかった。

なお、承認前における本剤の臨床試験において高頻度に電解質異常が観察されていたことから、製造販売後においても、血清ナトリウム、血清カリウム及び血清クロールについて、電解質の変動に関する調査項目を設定した。電解質異常による心臓系への重篤な副作用は認められず、問題

となる変動ではないと説明された。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 7 例（いずれも術前腸管洗浄を目的に使用した適応外使用症例）を除いた 10,835 例が解析対象とされた。有効性の評価は、承認時までの試験と同様に全般的腸管洗浄効果により評価され、「①腸管内に残便がほとんど見られず良好な観察が可能、②わずかに残便が存在するものの観察に支障をきたさない、③残便の存在が観察に支障をきたさず、④残便が多く観察が不可能、⑤判定不能」の 5 区分のうち①及び②を有効例として、これらを合わせた症例の比率が有効率とされた。本調査における有効率は 87.1% (9,432/10,835 例) であり、承認時までの試験の有効率 93.7% (224/239 例) と比較して低くなった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、性別、体重、既往歴の有無、併存疾患（全体、肝疾患、腎疾患、心疾患及びその他）の有無、アレルギー歴の有無、便通状態（性状及び頻度）、前治療の有無、前処置薬剤の有無、併用薬剤の有無、総投与錠数、総飲水量及び排便の開始時期について検討された。その結果、既往歴の有無、併存疾患（全体）、併存疾患（肝疾患）、併存疾患（その他）の有無、アレルギー歴の有無、便通状態（性状）、便通状態（頻度）、前処置薬剤の有無、併用薬剤の有無、総投与錠数、総飲水量及び排便の開始時期における解析において、有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

既往歴の有無（「あり」の患者 85.9%、「なし」の患者 88.1%）、併存疾患（全体）の有無（「あり」の患者 86.1%、「なし」の患者 88.1%）、併存疾患（肝疾患）の有無（「あり」の患者 83.4%、「なし」の患者 87.3%）、併存疾患（その他）の有無（「あり」の患者 86.1%、「なし」の患者 87.9%）、アレルギー歴の有無（「あり」の患者 84.0%、「なし」の患者 87.6%）、前処置薬剤の有無（「あり」の患者 86.3%、「なし」の患者 88.0%）及び併用薬剤の有無（「あり」の患者 86.3%、「なし」の患者 87.7%）については、「あり」の患者における有効性及び「なし」の患者における有効性はいずれも全体の有効性（有効率 87.1%）から大きく下回るものではなく、特に問題となる傾向はないと判断した。

便通状態（性状）について、「硬便」及び「下痢便」の患者における副作用発現率が有意に高い傾向が認められた。しかし、各患者層における有効性は、「下痢便」の患者 84.4%、「軟便」の患者 87.0%、「普通便」の患者 88.8%及び「硬便」の患者 83.2%といずれも全体の有効性（有効率 87.1%）から大きく下回るものではなく、特に問題となる傾向はないと判断した。

便通状態（頻度）について、「4 回以上/日」、「2~3 回/日」、「1 回/日」及び「1 回/2~3 日」の患者における有効率は、最も低い「4 回以上/日」の患者においても 82.9%といずれも全体の有効率（87.1%）との大きな差はなかったが、「1 回/4 日以上」の患者における有効率は 78.9%であり、低かった。「1 回/4 日以上」の患者に係る症例では、通常より便通状態が悪く、腸管内の残便が多か

ったことが影響していると考えられた。これらの症例は本剤の「慎重投与」欄に記載されている「高度な便秘の患者〔腸閉塞、腸管穿孔等を起こすおそれがある〕」に該当することもあり、「1回/4日以上」の患者に該当した症例数は総症例中 1.6%（175/10,835 例）と少なく、特に問題はないと判断した。

総投与錠数について、「50錠」、「40錠～49錠」、「30錠～39錠」及び「20錠～29錠」の患者における有効率は、最も低い「30錠～39錠」の患者においても 85.1%といずれも全体の有効率(87.1%)との大きな差はなかったが、極端に総投与錠数が少ない「1錠～9錠」及び「10錠～19錠」の患者の有効率はそれぞれ 46.2%及び 45.0%であり、低かった。これらの患者においては、副作用の発現等により本剤の投与を途中で中止したことにより総投与錠数が少なかったことが影響したものと考えられたが、これらの患者における症例数は、「1錠～9錠」の患者 26 例及び「10錠～19錠」の患者 20 例と少なく、本剤を通常の用法・用量で使用した場合であれば、特に問題はないと判断した。

総飲水量について、「2000mL 以上」、「2000mL」、「1600mL～2000mL 未満」、「1200mL～1600mL 未満」及び「800mL～1200mL 未満」の患者における有効率は、最も低い「800mL～1200mL 未満」の患者においても 82.7%といずれも全体の有効率（87.1%）との大きな差はなかったが、極端に総飲水量が少ない「400mL 未満」及び「400mL～800mL 未満」の患者における有効率はそれぞれ 40.0%及び 60.0%であり、低かった。これらの患者においては、副作用の発現等により本剤の投与を途中で中止したことにより総投与錠数が少なかったことが影響したものと考えられたが、これらの患者層における症例数は、「400mL 未満」の患者 20 例及び「400mL～800mL 未満」の患者 20 例と少なく、本剤を通常の用法・用量で使用した場合であれば、特に問題はないと判断した。

排便の開始時期について、「1回目」～「9回目」の患者における有効率は、最も低い「8回目」の患者においても 84.8%といずれも全体の有効率（87.1%）との大きな差はなかったが、「10回目以上」の患者における有効率は 74.7%であり、低かった。「10回目以上」の患者では排便の誘発が十分でなく、排便の開始時間が遅くなり、大腸内視鏡検査施行前に十分な洗浄時間が得られなかったことが原因と考えられたが、当該患者層の症例数は 439 例と少なく、特に問題はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本剤については、特定使用成績調査は実施されていない。

小児（15歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 7 例が収集された。小児の副作用発現率は 28.6%（2/7 例）であり、15～64 歳の副作用発現率 5.7%（374/6,549 例）及び 65 歳以上の副作用発現率 7.9%（337/4,286 例）に比べて高かった。小児において発現した副作用は悪心 2 例（既知・非重篤）であり、特に問題となる傾向は認められなかった。また、小児の有効率は 71.4%（5/7

例)であった。

高齢者(65歳以上):安全性解析対象症例として4,286例、有効性解析対象症例として4,282例が収集された。高齢者の副作用発現率は7.9%(337/4,286例)であり、非高齢者の副作用発現率5.7%(376/6,556例)に比べて高かった。高齢者において発現した主な副作用は、嘔吐140件、悪心83件、血中カリウム減少55件であった。なお、承認時より注意喚起を行っていた急性腎不全等の重篤な腎障害に係る副作用については、副作用発現率は高くないものの、発現した8例のうち7例が高齢者であり、高齢者における重篤な腎障害に係る副作用発現率は0.2%(7/4,286例)であった。さらに、当該7例のうち6例は高血圧を併存しており、高齢者かつ高血圧を併存する患者では、より重篤な腎障害に係る副作用の発現頻度が高いと考えられた(6/1,135例、0.5%)。自発報告に基づく急性腎不全等の重篤な腎障害に係る集積症例も含め、高齢者かつ高血圧を併存する患者における予防型の安全対策を検討し、機構とも協議した結果、平成24年2月、「使用上の注意」を改訂するとともに「高血圧症の高齢者」を禁忌に追加し、警告欄等で注意喚起を行った(3.副作用及び感染症の項参照)。また、高齢者の有効率は87.2%(3,733/4,282例)であり、全体の有効率87.1%(9,432/10,835例)と比較して大きな差は認められなかった。

妊産婦:安全性及び有効性解析対象症例として2例が収集された。いずれの症例にも副作用は認められなかったが、胎児及び出生児への影響に係る追跡調査はできなかった。また、有効性については、2例中1例で「有効」と判定がなされた。

肝機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として463例が収集された。「あり」の患者における副作用発現率は8.6%(40/463例)であり、「なし」の患者における副作用発現率6.5%(657/10,157例)との有意差は認められなかった。肝機能の悪化等の副作用の発現もなく、特に問題となる傾向は認められなかった。また、「あり」の患者における有効率は83.4%(386/463例)であり、「なし」の患者における有効率87.3%(8,865/10,150例)と有意差が認められたが、全体の有効率(87.1%)と比較して、大きな差は認められていないと判断した。

腎機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として66例が収集された。「あり」の患者における副作用発現率は7.6%(5/66例)であり、「なし」の患者における副作用発現率6.6%(692/10,554例)との有意差は認められなかった。腎機能の悪化等の副作用の発現もなく、特に問題となる傾向は認められなかった。なお、本剤の「使用上の注意」の禁忌に「透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者」を、慎重投与に「腎機能障害のある患者」を記載し、注意喚起を行っている。また、「あり」の患者における有効率は84.9%(56/66例)であり、「なし」の患者における有効率87.2%(9,195/10,547例)との有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者)について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、使用成績調査26例40件、自発報告54例83件の計80例123件であり、いずれも重篤な副作用であった。このうち「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は63例90件であり、主な副作用とその発現件数は、器官別大分類による集計において「腎および尿路障害」が41例41件であり、次いで、「代謝および栄養障害」が16例24件、

「胃腸障害」が7例10件であった。転帰は、回復44件、軽快23件、未回復12件、後遺症9件及び不明2件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に収集された重篤な「急性腎不全・急性リン酸腎症」関連の副作用は、43例45件であり、内訳は、急性リン酸腎症9件、急性腎不全24件、腎機能障害4件、腎障害1件、腎尿細管壊死1件、腎不全2件、血中クレアチニン増加2件及び血中尿素増加2件であった。再審査期間中に講じた措置としては、「使用上の注意」の改訂を3回、「適正使用情報」の配布を2回（収集された症例の傾向及び高リスク患者に係る情報等）及び納入施設へのアンケート調査（禁忌の認知及び禁忌該当患者の確認状況について調査）を1回実施した。具体的には、平成21年5月、「警告」に急性腎不全及び急性リン酸腎症の発現に関する注意喚起及び高リスクに該当する患者を追記し、「禁忌」に重篤な腎機能障害の患者を追記し、「重要な基本的注意」に「飲水についての注意－検査前日から本剤服用前及び本剤服用後の飲水について」や「急性腎不全」等を追記し、また、「重大な副作用」の腎疾患、急性リン酸腎症に関する記載に「急性腎不全」を追記した。さらに、平成24年2月、「警告」の項に腎障害の高リスク患者として「高血圧症の患者」を追記して「高血圧症の高齢者」への投与を避ける旨を追記し、「禁忌」及び「慎重投与」に「高血圧症の高齢者」を追記し、また「高齢者への投与」に「高血圧症の高齢者」への投与を避ける旨を追記する等の措置を行った。その結果、平成24年2月の添付文書改訂を周知して以降、平成25年4月17日現在までに収集された関連症例は2例（うち1例は当該改訂の周知以前に処方された症例）であり、「急性腎不全・急性リン酸腎症」に関連して設定している「禁忌」の周知状況についても、平成24年6月から8月にかけて納入施設に対し実施したアンケート調査により確認ができた。以上の結果より、重篤な急性腎不全等については、現時点では更なる「使用上の注意」の改訂等は不要と判断する。ただし、今後も定期的に「適正使用情報」を配布し、医療機関へ周知徹底を行い、同様の副作用が集積された際には、新たな措置の必要性について検討していくこととする。なお、再審査期間終了以降平成27年2月20日までの間において、平成26年8月から9月にかけて「急性腎不全・急性リン酸腎症」に関連する「適正使用のお願い」を配布し、再度、医療機関への周知徹底を行った。

再審査期間中、本剤の服用により、テタニーやしびれ等の臨床症状を伴う重篤な「低カルシウム血症」に係る症例（低カルシウム血症7例、低カルシウム血症に伴うと考えられるテタニー6例）が収集された。本剤の成分であるリンの大部分は腎臓より速やかに排泄されるが、集積された症例は、慢性腎不全等の併存疾患又は本剤の副作用による急性腎不全によりリンが腎臓から排泄できず、血中リン濃度の上昇が持続し、その結果、低カルシウム血症が発現した可能性が考えられた。このため、平成23年3月、「重大な副作用」に「低カルシウム血症」を追記した。したがって、本副作用については、現時点において更なる「使用上の注意」の改訂等の措置を施すことは不要と判断した。

重篤な既知の副作用としては、上述のほか、「胃腸障害」7例10件（悪心3件、嘔吐6件及びイレウス1件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1例2件（異常感（気分不良）及び無力症（脱力感）各1件）、「筋骨格系および結合組織障害」1例1件（筋骨格硬直（手足のこわばり）1件）、「血管障害」1例1件（末梢冷感1件）、「神経系障害」6例6件（感覚鈍麻（しびれ）6件）、「代謝及び栄養障害」10例11件（高リン酸塩血症5件、低カリウム血症5件及び低ナトリウム

血症 1 件) 及び「皮膚および皮下組織障害」1 例 1 件 (蕁麻疹 1 件) が収集されたが、新たな追加的措置は不要と判断した。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 26 例 33 件であり、主な副作用とその発現件数は、器官別大分類による集計において「胃腸障害」が 7 例 8 件であり、次いで、「代謝および栄養障害」及び「神経系障害」がいずれも 5 例 5 件であった。転帰は、回復 23 件、軽快 4 件、未回復 1 件、後遺症 1 件、死亡 3 件及び不明 1 件であった。転帰が「死亡」、「後遺症」及び「未回復」であった症例 (各 1 例) について、申請者は以下のように説明した。

転帰「死亡」の 1 例 3 件 (腸管穿孔、腹膜炎及び敗血症) は、アルツハイマー型認知症の患者 (60 歳代、男性) が、大腸内視鏡検査前日にピコスルファートナトリウム水和物を 10mL 服用した上で、検査当日に本剤を 50 錠服用し、かつ水 2L を全量摂取した後、腸管穿孔、腹膜炎及び敗血症 (いずれも重篤、関連性不明) を発症した症例である。アルツハイマー型認知症のため、早期に症状がつかめない状況であったとされ、担当医は、本剤により穿孔したのか、前日より既に穿孔していたのか不明とし、本剤のほか、ピコスルファートナトリウム水和物も被疑薬としている。本剤により腸管穿孔を引き起こした可能性は否定できないが、因果関係が明確ではないことから、今後の集積に注目する一方、現時点においては新たな措置を講じる必要はないと判断した。なお、既に「使用上の注意」の警告欄において、「類薬において、腸管内圧上昇による腸管穿孔が認められていることから、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに (後略)」を記載し、類薬としてではあるものの注意喚起を行っていることから、その意味においても、現時点では本情報に起因した追加的措置は不要と判断した。また、「腹膜炎」及び「敗血症」については、いずれも「腸管穿孔」に伴う二次的な事象であることから、「腸管穿孔」と同様、本情報に起因した追加的措置は不要と判断した。

転帰「未回復」の 1 例 1 件 (視神経炎) は、併存疾患として慢性腎不全を有する透析患者に係る症例 (60 歳代、女性) である。本剤投与の当日から翌日に高リン酸塩血症、低カルシウム血症及びテタニーが認められた。これらは腎臓による本剤 (リン) の排泄が滞った結果として発現した副作用と考えられ、血液透析により軽快した。一方、本剤投与 2 日後に、重篤な副作用として視神経炎 (重篤、関連性不明) が発現した。視神経炎については、高リン酸塩血症等を血液透析により是正した後に認められており、本剤との関連性は不明と考える。視神経炎については、当該症例以外の集積はなく、本剤投与との関連性は明確ではないことに加え、本事例は、本剤の「禁忌」に該当する慢性腎不全を有する透析患者に係る症例であることから、本情報に起因した追加的措置は不要と判断した。

転帰「後遺症」の 1 例 1 件 (脳梗塞) は、本剤投与日の夜に自覚所見 (気分不良、めまい、嘔気) が認められ、翌朝には右片麻痺、発語なしとなり、脳梗塞が発現した症例 (60 歳代、男性) である。担当医は、本剤の投与によって脳梗塞を誘発した可能性は否定できないが、以前からの脳動脈硬化が進展した可能性も否定できず、本剤との関連性を「可能性小」としており、本剤との関連性は低いと考えられた。脳梗塞については当該症例以外の集積はないことから、本情報に起因した追加的措置は不要と判断した。

上記 3 例 5 件のほか、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用に係る器官別大分類の内訳は、「胃腸障害」6 例 7 件 (マロリー・ワイス症候群 1 例 1 件、メレナ・虚血性大腸炎 3 例 4

件、食道破裂1例1件及び腸閉塞1例1件)、「代謝および栄養障害」5例5件(脱水2例2件、テタニー1例1件、低カリウム血症1例1件及び高リン酸塩血症1例1件)、「神経系障害」5例5件(意識レベルの低下1例1件、意識消失1例1件及び痙攣1例1件¹)、「血管障害」3例3件(ショック2例2件及び低血圧1例1件)、「感染症および寄生虫症」2例4件(腎盂腎炎1件、敗血症2件及び腹膜炎1件)、「心臓障害」1例2件¹(チアノーゼ1件及び徐脈1件)、「臨床検査」1例1件(血圧低下1件)、「一般・全身障害および投与部位の状態」1例1件(末梢性浮腫1件)、「血液およびリンパ系障害」1例1件(貧血1件)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1例1件(呼吸抑制1件)、「傷害、中毒および処置合併症」1例1件(術後出血1件)及び「免疫系障害」1例1件(アナフィラキシー反応1件)であったが、いずれについても、新たな追加的措置は不要と判断した。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない未知の副作用症例は、重篤なものを含め82例99件であった。先に述べた重篤なものを除き、因果関係が示唆された症例が3件以上収集された副作用は、異物感3例3件、動悸6例6件、脱水6例6件、低クロール血症又は血中クロール減少5例5件、低血圧又は血圧低下6例6件及び血中マグネシウム増加5例5件であったが、いずれについても、新たな追加的措置は不要と判断した。また、因果関係が示唆された症例が3件未満収集された副作用についても、新たな追加的措置は不要と判断した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

再審査期間終了以降平成27年2月20日までの間に収集した副作用は21例32件であった。このうち重篤な副作用は、「腎および尿路障害」4例4件(急性リン酸腎症1件、急性腎不全2件及び腎障害1件)、「代謝および栄養障害」3例5件(テタニー1件、高リン酸塩血症1件、低カリウム血症1件及び低カルシウム血症2件)及び「臨床検査」1例1件(血中クレアチニン増加1件)の計7例10件であり、いずれも既知の副作用であった。同期間に収集した「使用上の注意」から予測できない未知の副作用症例は3例6件でいずれも非重篤であり、それぞれ3件未満であった。同期間に収集した副作用について、重篤な副作用については全て既知であり、また、未知の副作用症例は非重篤かつ少数であったことから、新たな追加的措置は不要と判断した。なお、「急性腎不全・急性リン酸腎症」については、平成26年8月から9月にかけて関連する「適正使用のお願い」を配布し、再度、医療機関への周知徹底を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中、相互作用によるものと考えられる副作用の収集はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中、外国における措置として3報が報告された。

¹ 重篤な電解質異常に伴って生じた副作用ではない

3報中、フランス及び米国における2報は、経口リン酸ナトリウム製剤による重大な副作用（急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）又は電解質異常）を懸念した措置情報であった。重篤な急性腎不全等に関しては、再審査期間中において、安全対策の措置を講じている（3. 副作用及び感染症の項参照）。また、電解質異常に関しても、既に「重大な副作用」欄に「低ナトリウム血症」を記載する等の注意喚起を行っていること及び再審査期間中に心臓障害や痙攣等の症状を伴った重篤な電解質異常は認められていないことから、更なる措置は不要と判断した。

その他カナダにおける1報は、カナダにおいて健康食品として入手可能である経口リン酸ナトリウム製剤について、当該製剤が重篤な副作用を引き起こす可能性があることを理由に、医療関係者に推奨されない限り、患者個人が当該製剤を腸管洗浄用（下剤）として使用しないよう注意喚起がなされたことを受け、下剤の適応がある経口リン酸ナトリウム製剤（一般用医薬品）の製造販売業者が、当該製剤の販売を自主的に中止したとの内容であった。本剤は医療用医薬品としてのみ販売される製剤であることから、本情報に起因する新たな措置は不要と判断した。

再審査期間終了以降平成27年2月20日までの間に、外国における措置が1件報告された。米国における勧告であり、内容は、便秘治療薬としてのリン酸ナトリウム製剤（一般用医薬品）の推奨用量を超えた使用は、まれに腎臓や心臓に重大な危害を及ぼし死亡に至るおそれがあること、表示の用量を超えて使用すべきではないこと等であった。本剤は、医療用医薬品として医師の管理下において適正に使用されていること、また、添付文書の「過量投与」において注意喚起も行っていることから、本情報をもつての新たな措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

本剤の安全性に関する報告1報の研究報告が、機構に報告された。この報告について、申請者は以下のように説明した。

当該1報はイスラエルからの海外文献情報であり、リン酸ナトリウム製剤（注腸剤）の使用後に代謝障害や腎機能低下等の重度合併症を発現した11例を対象に、後ろ向き症例研究を行った結果を報告したものであった。当該11例中5例が重症合併症により死亡した旨の記載があり、投与経路は異なるものの、リン酸ナトリウム製剤による死亡発生のおそれ等を報告した文献であることから、研究報告を行ったものである。

本剤「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」においては、既に「海外で類薬の投与により、著明な体液移動、高度の電解質異常、及び不整脈をきたし死亡に至ったとの報告がある」等を記載して同様の副作用についての注意喚起を行っており、本剤において電解質異常等の重度代謝障害による死亡例の報告はない。また、腎機能低下については、本剤の「警告」に「重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある」を、「重大な副作用」には「急性腎不全・急性リン酸腎症」を記載しており、本剤によって認められた「重篤な急性腎不全・急性リン酸腎症」の症例においても死亡例の報告はない。さらに、本研究報告の11例はいずれも高齢患者であったが、「高齢者」についても、「警告」、「慎重投与」及び「高齢者への投与」に急性腎不全等の重篤な腎疾患について記載し、注意喚起を行っている。

以上のことから、本情報に起因する新たな措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上